

病的人尿ムコイドの免疫血清学的研究

II. 種々病的人尿並びに血清ムコイドの特異性について

鎌 田 剛

札幌医科大学内科学教室 (指導 瀧本教授・和田教授)

Serological Studies on the Pathological Urine Mucoïd

II. On the Specificity of Pathological Human Urine Mucoïd and Seromucoïd

By

TAKESHI KAMADA

Department of Internal Medicine, Sapporo University of Medicine

(Directed by Prof. S. TAKIMOTO & Prof. T. WADA)

In compliance with demands which follow as a matter of course in the studies of cancer diagnosis by means of polarographic filtrate reaction, the immunoserological experiments were conducted which dealt principally with the specificity of active substances of the said reaction.

The following results were obtained with precipitation technique on rabbit antisera drawn after injecting several pathologic human urine mucoids and seromucoids.

- 1) Precipitin productions against the said mucoids were demonstrated in rabbit antisera.
- 2) Since distinct differences were detected between normal and pathologic urine mucoids with precipitation reaction, it may be possible to assume the presence of certain specificities of urine mucoids which correspond to several diseases.
- 3) Immunoserologically the experimental results with seromucoids were quite similar to those with urine mucoids.
- 4) The above findings suggest that there exists a certain structural commonness between urine mucoïd and seromucoïd.
- 5) The precipitin titers in the precipitation reaction may be suspected to have some analogy with the heights of the serum polarographic protein waves.
- 6) Summarizing the above results, it may be concluded that there exists a certain qualitative difference of mucoprotein or mucoids, which are the active substances in polarographic serum filtrate reaction, between cancer and inflammatory diseases.

1. 再び癌並びに炎症尿ムコイドの特異性に関する検討

前報¹⁾の如く癌反応としての Polarography 濾液反応 (以下ポ反応と略) の起因因子としては Mucoprotein 或は Mucoïd 体 (以下 MP 或は MC と略) が密接不可分の関係にあり, しかも本反応は癌及び炎症性疾患時に非特異的にかなり高率に陽性化することは教室の柴田²⁾, 佐藤³⁾も Winzler⁴⁾, Waldschmidt-Leitz⁵⁾ 等と同様に多数例についての結果を報告している。

ここにおいて必然的に両者間の鑑別が問題となるが, かかる実験は極めて少なく, これを理化学的方法上の見地から教室の佐藤⁶⁾は SM 指数法を提唱したが, その場合にも

その成因の本質を究めることは出来ず, その他文献^{7)~9)} 的にもかかる意味での研究は極めて少ない。

私はこれを免疫血清学的に追求することを意図し, 血清についての MP 或は MC が収量少ない故に実験不可能のところから先ずポ反応の推移と平行して, その尿 MC を抽出して癌と炎症性疾患, 同一炎症患者の経過に伴う相異について調査し, これまで次ぎの如き成績を得て報告^{10), 11)} してきた。即ち

1) 人尿 MC アルミナクリーム吸着により MC 部分に対する沈降素の産生を確認した。

2) 人癌尿 MC, 炎症尿 MC, 正常人尿 MC 間には免疫血清学的に幾分の差異を認める。

3) 同一人、同一疾患時 (湿性肋膜炎) においても血清が反応陽性時と陰性時尿 MC 間に差異を認める。

以上の結果は血清学的におよ 2, 3 検討の余地を残すところから、今回はさらに癌並びに炎症尿 MC 間の特異性について再び検討を加えるべく以下の如く実験を展開した。

実験方法

尿 MC は上野氏法¹³⁾に従い、アルコールにて抽出し、2% MC 溶液 10 cc を等量の水酸化アルミニウム (アルミナクリーム) 吸着¹³⁾により強力に家兎を免疫し、型の如く沈降素価及び沈降素量を測定する。この抗血清は抗原のみならず人血清とも反応するので、AB 型人血清を用い Dean & Webb¹⁴⁾の最適比を考慮し吸収試験を行い人血清とは最早や反応しない MC 抗血清につき実験を行なった (詳細は文献^{1), 10)}に既述した)。

実験成績

I. 抗人癌尿 MC 家兎血清並びに抗人炎症尿 MC 家兎血清についての吸収成績：第 1, 2 表の如く人癌尿 MC 抗血清の値は 10,000×8 で、人血清とも 10,000×8 と反応するので 200×人血清で吸収した結果、主反応たる癌尿 MC と

第 1 表 癌尿並びに炎症尿 MC 抗血清についての成績 (吸収前)

抗 原	抗 血 清	
	抗人癌尿 MC 家兎血清	抗人炎症尿 MC 家兎血清
人 癌 尿 MC	10,000×8	
人 炎 症 尿 MC		5,000×16
人 血 清	10,000×8	5,000×8

は 5,000×4 なるに反し人血清とは最早や反応を呈しなかった。炎症尿 MC 抗血清の値は 5,000×16 で人血清とは 5,000×8 と反応するので 400×人血清で吸収した結果、2,000×8 で人血清とは最早や反応しなかった。

第 2 表 癌尿 MC 並びに炎症尿 MC 各抗血清についての成績 (吸収後)

抗 血 清	抗人癌尿 MC 家兎血清	抗人炎症尿 MC 家兎血清
	吸 収	抗 原
抗 原	200×人血清	400×人血清
人 癌 尿 MC	5,000×4	
人 炎 症 尿 MC		2,000×8
人 血 清	0	0

II. 人血清吸収抗血清についての交叉反応成績：人血清とは反応しない抗血清について交叉的に沈降反応を実施した処、第 3 表の如く抗人癌尿 MC 家兎血清に対して主反応たる癌尿 MC は 5,000×4、炎症尿 MC は 1,000×2 であった。一方抗人炎症尿 MC 家兎血清に対しては主反応たる炎症尿 MC は 2,000×8、癌尿 MC は 2,000×2 であった。

第 3 表 癌並びに炎症尿 MC 抗血清についての交叉反応成績 (吸収後)

抗 血 清	抗人癌尿 MC 家兎血清	抗人炎症尿 MC 家兎血清
	吸 収	抗 原
抗 原	200×人血清	400×人血清
人 癌 尿 MC	5,000×4	2,000×2
人 炎 症 尿 MC	1,000×2	2,000×8
人 血 清	0	0

第 4 表 再 吸 収 成 績

(イ)		(ロ)		(ハ)	
抗 血 清	200×人血清吸収 抗人癌尿 MC 家兎血清	抗 血 清	200×人血清吸収 抗人癌尿 MC 家兎血清	抗 血 清	200×人血清吸収 抗人癌尿 MC 家兎血清
抗 原	吸 収 抗 原 200×癌尿 MC	抗 原	吸 収 抗 原 250×炎症尿 MC	抗 原	吸 収 抗 原 150×正常尿 MC
癌 尿 MC	0	癌 尿 MC	50×4	癌 尿 MC	50×4
白血病尿 MC	0	白血病尿 MC	0	白血病尿 MC	20×4
肝硬変症尿 MC	0	肝硬変症尿 MC	0	肝硬変症尿 MC	0
ネフローゼ尿 MC	0	ネフローゼ尿 MC	100×4	ネフローゼ尿 MC	100×4
炎症尿 MC	0	炎症尿 MC	0	炎症尿 MC	20×4
正常人尿 MC	0	正常人尿 MC	0	正常人尿 MC	0
癌 血 清 MC	50×4	癌 血 清 MC	200×4	癌 血 清 MC	100×4
人 血 清	0	人 血 清	0	人 血 清	0

III. 再吸収成績: 200×人血清吸収癌尿 MC 家兎血清について癌尿 MC, 炎症尿 MC, 正常人尿 MC を用いてそれぞれ再吸収を行い, さらに三者間の差異を見るべく実験を進めた。成績は第4表に示す如くであるが, なお試みに白血病尿 MC, 肝硬変症尿 MC, ネフローゼ尿 MC, 癌血清 MC を各抗血清に重畳し今後の参考とした。

A. 抗 200×人血清 吸収癌尿 MC 家兎血清をさらに 200×癌尿 MC にて再吸収した場合は第4表I)に示す如く, 主反応たる癌尿 MC 以下各抗原は全く反応を示さず, 僅かに人癌血清 MC のみが反応した。

B. 抗 200×人血清 吸収癌尿 MC 家兎血清をさらに 250×炎症尿 MC にて再吸収した場合は第4表II)に示す如く癌尿 MC, ネフローゼ尿 MC と人癌血清 MC のみが反応する。

C. 抗 200×人血清 吸収癌尿 MC 家兎血清をさらに 150×正常人尿 MC で再吸収した場合は第4表III)に示す如く正常人尿 MC 並びに肝硬変症尿 MC についてはもはや反応を認めないがその他の尿 MC 及び癌血清 MC は勿論反応を呈する。

小括並びに考按

Polarography 濾液反応によれば癌と炎症性疾患時に共通に非特異的な陽性反応がみられ, その鑑別についての実験が極めて少ないことは既述したが, これまでのところ Waldschmidt-Leitz¹⁵⁾ は 66% Ethanol 分層を用いて反応物質の疾患別分離の可能性を説き, また最近 Carruthers & Sontzeff^{16), 17)} 等はかかる還元性物質を皮膚癌の類脂体に求めると同時に, これを緩衝液をかえることにより癌の場合と正常及び炎症との間に異なつた折出電位の波を認めると報告している。

教室の佐藤等¹⁸⁾ はこれらの濾液内活性因子を保存, 寒冷, 加熱, アルカリ処置, 透析性, 「レ」線並びに紫外線照射, 有機溶媒移行試験, 吸着試験, チスチン加入試験, 加水分解, 或は定性的呈色反応等の面に亘り調査したが両者間に理化学的性質の差異を認め得るには至らなかつた。

しかしながら病態生理学的に異なる癌或は炎症のそれぞれに相応して増加或は産生するかかるポ反応活性因子, すなわち MP, MC 体と考えられているかかる物質の間にも何等かの差異があろうことは十分に推測に難くない。これを今日まで理化学的性質の上からは十分に解決し得ぬところから, とりあえずこれらの病態に相当する尿 MC を用いて免疫血清学的に差異の存在を同定してきたものである。

今回の実験を総括すると, 人尿 MC 分層を用いて家兎を免疫し, 前回同様沈降素の産生を再確認することが出来た。

また抗人癌尿 MC 抗血清並びに抗人炎症尿 MC 血清間における交叉試験によつて明らかにそれぞれに特異的に高い沈降素価が認められ, 免疫血清学的に癌と炎症尿 MC 間には免疫血清学的に差異を推論することが出来た。これはさきに東との共同実験において癌及び炎症性疾患でポ反応陽性時のそれぞれの尿 MC 間に特異性を認め, 同時にこれらは健康人尿 MC との間にもまた差異の存在を既報したところに一致する。

今回はこの抗血清を癌尿 MC, 炎症尿 MC, 正常人尿 MC それぞれによつて再吸収した上でさらに各尿 MC 間に異なつた態度の認められる事を確認することが出来た。

なお特にネフローゼ尿 MC は第4表にみられる如く, 癌尿 MC との間にかかなりに近似の血清学的態度がみられたがこの点は次編に一括考按したい。

以上のことより MP 或は MC 体が病的状態に応じて多様な構造組成の誘導蛋白体として産生されるという, 前報の見解をさらに裏書きし得たものと考ええる。またこのことは血清内における新生 MP の間にも共通の現象として考えられ, この点はさらに研究を続けているので後に論じたい。

2. ポーラログラフ蛋白波として特異な形式を示す 肝硬変症並びにネフローゼ尿 MC と人癌尿 MC 抗血清との特異性について

ポ反応を臨牀的に多数例について観察する場合癌並びに炎症性疾患時には波高の上昇を認めるが, その他ネフローゼにおいてはしばしば第1波は低いが第2波が高くなることを認め, また慢性実質性肝疾患就中肝硬変症においては第1, 2波ともに正常よりも著明に低下を示し, これを教室においてはそれぞれネフローゼ型及び肝硬変症型と名付けて発表¹⁹⁾ した。

ここにおいてポ反応の推移と尿 MC の血清学的研究の一環として今回は, 肝硬変症尿 MC 並びにネフローゼ尿 MC をそれぞれ抽出し, これらの特異性及び癌尿 MC 抗血清との間の差異に亘つて調査を行い, 方法的には前回同様の手法に訴えて実験を展開した。

実験方法

前報²⁰⁾ に既述した如くそれぞれの疾患について尿 MC を抽出し, 得た抗血清をこれも前回同様人血清で吸収し, 人血清とは最早や反応しない MC 抗血清について実験を行なつた。

実験成績

I. 抗人肝硬変症尿 MC 家兎血清並びに抗人ネフローゼ尿 MC 血清についての成績: 第5, 6表の如く, 肝硬変症尿 MC 抗血清の値は $5,000 \times 8$ で, 人血清とも $5,000 \times 8$ と

第5表 肝硬変症及びネフローゼ尿 MC
抗血清についての成績 (吸収前)

授 原	抗 血 清	
	抗人肝硬変症尿 MC 家兎血清	抗人ネフローゼ尿 MC 家兎血清
肝硬変症尿 MC	5,000×8	
ネフローゼ尿 MC		10,000×16
人 血 清	5,000×8	10,000×16

第6表 肝硬変症及びネフローゼ尿 MC
抗血清についての成績 (吸収後)

抗 血 清	抗人肝硬変症尿 MC 家兎血清	抗人ネフローゼ尿 MC 家兎血清
	吸 収	抗 原
抗 原	500×人血清	10×人血清
肝硬変症尿 MC	1,000×4	
ネフローゼ尿 MC		2,000×8
人 血 清	0	0

反応するので 500×人血清 で吸収した結果、主反応たる肝硬変症尿 MC とは 1,000×4 であるに反し、人血清とは最早や反応しなかつた。ネフローゼ尿 MC 抗血清の値は 10,000×16 で人血清とも 10,000×16 と反応するので 10×人血清 で吸収、人血清と最早や反応しない抗血清を得た。此のネフローゼ尿 MC 抗血清の吸収時 Dean & Webb の最適比を考慮して 400× より吸収するも人血清に作用し、次いで 200×, 100×, 50×, 20× と濃度をますに 10× 血清で吸収後初めて人血清に作用しない抗血清を得た。

II. 人血清吸収抗血清についての交叉反応成績：人血清とは反応しない抗血清について交叉的に沈降反応を実施したところ、第7表の如く抗人肝硬変症尿 MC 家兎血清に対して主反応たる肝硬変症尿 MC は 1,000×4、ネフローゼ尿 MC は 200×2 であつた。一方抗人ネフローゼ尿 MC 家兎血清に対しては主反応たるネフローゼ尿 MC は 2,000×8 肝硬変症尿 MC は 500×2 であつた。

第7表 肝硬変症並びにネフローゼ尿 MC 抗血清
についての交叉成績 (吸収後)

抗 血 清	抗人肝硬変症尿 MC 家兎血清	抗人ネフローゼ尿 MC 家兎血清
	吸 収	抗 原
抗 原	500×人血清	10×人血清
肝硬変症尿 MC	1,000×4	500×2
ネフローゼ尿 MC	200×2	2,000×8
人 血 清	0	0

III. 再吸収成績：200×人血清吸収抗人癌尿 MC 家兎血清について、肝硬変症尿 MC 及びネフローゼ尿 MC それぞれを用いて再吸収を行い癌尿 MC 抗血清間の差異をみた。成績は次の如くである。なお試みに白血病人尿 MC、癌尿 MC、炎症尿 MC、正常尿 MC、癌血清 MC をおのおの重畳比較した。

A. 200×人血清吸収癌尿 MC 家兎血清を 250× 肝硬変症尿 MC で再吸収した場合肝硬変症尿 MC は勿論、正常尿 MC とも反応しないが、他の白血病人尿 MC、癌尿 MC、ネフローゼ尿 MC、炎症尿 MC、癌血清 MC はなお僅かながら反応を呈した。

B. 200×人血清吸収癌尿 MC 家兎血清を 100× ネフローゼ尿 MC で再吸収した場合は、癌血清 MC が僅かに 100×4 と反応した以外他のすべての尿 MC はもはや全く反応を呈しない。

小括並びに考按

尿 MC の免疫血清学的研究については諸家の業績があり、即ち Gottschalk²¹⁾, Tamm²²⁾ 等は血球凝集反応抑制効果に関する報告を行い、Schattenfroh²³⁾ は尿中発現物質の抗原性について抗人尿家兎血清より特異的溶血素を認め、Doerr & Pick²⁴⁾ は抗人尿家兎血清は人、馬、犬、兎等の尿及び人腎の食塩水抽出液に対し沈降反応を呈することを認め、Pribram²⁵⁾ は腎炎人尿兎疫の動物実験によつて該免疫血清は人血球を溶解し、さらに人尿に対して沈降反応及び補結反応を呈することを報告している。上野²⁶⁾ は人尿 MC を用い血液型特異的凝集阻止物質並びに A 型及び B 型人尿 MC 中に F. 氏抗原性物質存在を認め、芳賀²⁷⁾ もこれを追試確認した。奥山²⁸⁾ はアルミナクリーム法による免疫方法により得た抗血清についての実験で尿 MC の型に無関係な、即ち共通的な構造部分に対する沈降素の産生に成功している。私は教室におけるポ反応と密接不可分の関係をもつ研究の一部としてこれまで病的人尿 MC を抽出して、それぞれの特異性に関する発表をしてきたが、今回はポ反応上特異な形式を示すネフローゼ尿 MC と肝硬変症尿 MC を中心として同様に検討を加えた結果両者の間にそれぞれ特異性を認めることが出来、さらにこの両尿 MC を用いてそれぞれ再吸収を行い、癌尿 MC との間にも幾分の差異を認めることが出来た。またさらにネフローゼ尿 MC の仿らきはかなりに広範囲に亘る強い抗体価を得、この点は前編にも触れたところである。これはネフローゼ時のアルブミン尿が MC 抽出時に干渉を示し、その過程においてかなり共通近似の血清学的態度を示す因子の混入を招くに至る為とも解されるが、しかし癌尿 MC との間の問題としては第8表(2)にみられるごとく矢張りそれぞれの特異性の

第 8 表 再 吸 収 成 績

(1)		(2)	
抗 血 清	200×人血清吸収 抗人癌尿 MC 家兎血清 吸 収 抗 原	抗 血 清	200×人血清吸収 抗人癌尿 MC 家兎血清 吸 収 抗 原
抗 原	250×肝硬変症尿 MC	抗 原	100×ネフローゼ尿 MC
癌 尿 MC	50×4	癌 尿 MC	0
白血病尿 MC	50×4	白血病尿 MC	0
肝硬変症尿 MC	0	肝硬変症尿 MC	0
ネフローゼ尿 MC	50×4	ネフローゼ尿 MC	0
炎症尿 MC	20×4	炎症尿 MC	0
正常尿 MC	0	正常尿 MC	0
癌血清 MC	100×4	癌血清 MC	100×4
人 血 清	0	人 血 清	0

存在が考えられ、これまでの成績からの所論を妨げないものとする。

3. 各種疾病時人尿 MC 抗血清に対する 人癌血清 MC の態度について

本研究の意図については緒言に述べた如く、 ρ 反応起因因子として血清内にこれを求めることが事実上不可能であるため尿中の関連物質として MC を用い、その血清学的特異性によつて血清内因子にも癌特異性が考えられはしまいか、と推測したものであつた。したがつて私のこれまでの実験においては、 ρ 反応の上で特徴のある Pattern を示す病的状態の尿 MC それぞれに異質的構成を認めたので、今回はそれらの尿 MC によつて得た抗血清と、剖検時に採血し抽出した癌血清 MC との間にみられる沈降反応上の血清学的態度を追求すべく本実験を試みた。

実験方法

1) 尿 MC 抽出方法、免疫方法、吸収試験、沈降量並びに沈降素価の測定はこれまでと全く同様であり、健康人血清とは反応しない尿 MC 抗血清について実験を行なつた。

2) 人癌血清 MC 抽出方法： ρ 反応陽性の胃癌を主とする剖検例 6 例の血液を用い、尿について行なつたと略同

様にして、ただ pH の修正を行い加温を始める際に極く少量 (上澄液形成をみる迄最少限) の NaCl を加えることによつて酸沈降物質の分離を促がした。その他については全く同様にアルコール抽出法に従つた。

実験成績

人癌尿 MC 抗血清に対して人癌血清 MC は $5,000 \times 8$ と反応し、癌尿 MC そのものよりも強く反応を示した。また同時に他の尿 MC 抗血清の抗体価は何れもこれより低く、特に ρ 反応上陰性 (波の低い) を示す肝硬変症並びに正常尿 MC 抗血清には他の抗血清に比較し ρ 反応と平行して弱く作用する点が注目される。

小括並びに考察

以上の成績から各種血清の MC 部分に対して人癌血清 MC は程度の差こそあれかなり反応することが分る。

とくに密接な関係にある人癌尿 MC 抗血清に対しては $5,000 \times 8$ と本反応よりも強度に反応していることは、血清並びに尿 MC 間の血清学的な相互共通性とともにこれらの特異性を再び裏付けるものともいえよう。また同時に ρ 反応上低値を示す肝硬変症尿 MC 抗血清並びに正常尿 MC 抗血清に対しては比較的低い値を示すことは、 ρ 反応そのもの

第 9 表 各種抗血清に対する癌血清 MC の態度

抗 血 清	200×人血清 吸収抗人 癌尿 MC 家 兎 血 清	400×人血清 吸収抗人 炎症尿 MC 家 兎 血 清	200×人血清 吸収抗人 白血病尿 MC 家 兎 血 清	500×人血清 吸収抗人肝 硬変症尿 MC 家 兎 血 清	10×人血清 吸収抗人ネ フローゼ尿 MC 家 兎 血 清	200×人血清 吸収抗人 正常尿 MC 家 兎 血 清
人癌血清 MC	$5,000 \times 8$	$1,000 \times 2$	$1,000 \times 4$	200×2	$1,000 \times 4$	$1,000 \times 2$
各種尿 MC	$5,000 \times 4$	$2,000 \times 8$	$2,000 \times 4$	$1,000 \times 4$	$2,000 \times 8$	$1,000 \times 4$

のの度合と平行を示すことであり、この場合当然尿中の収量が問題になるとしても抽出 MC としては一定量を使用している故、全くこれらの物質が含む反応の主役を演ずる活性物質の量によるものと考えられよう。また教室の若山²⁹⁾によれば病的尿 MC は健康人尿 MC に比して含 N 量がやや多く、生物学的にも差異のある成績を得ているが、この点より推論すれば、この間にみられる関係は一応それぞれ特異性をもった反応活性物質の尿中移行によるものと考え得よう。

正常尿 MC 並びに肝硬変症尿 MC 抗血清との間に僅かながらも反応を示すことは、数藤³⁰⁾の云う如く正常、病的を問わず MC の一部分として共通的な正常成分の含有を肯定し、またこれらの生成母地としては正常のものとの間には自ら差異がある故、病変組織そのものが関係するであろうことを推測させるに充分であり、事実教室の佐々木³¹⁾はこの点を追求してこれを確認している。

一方 Leyden³²⁾, Neuberger³³⁾, 小倉³⁴⁾, 山本³⁵⁾, 成田³⁶⁾, 古沢³⁷⁾, 中原, 福岡等³⁸⁾は悪性腫瘍組織抽出物、滲出液等を使用し、免疫血清学的に抗体の産生を見ており、また中川³⁹⁾は癌腫毒は体内を循環して結局は尿中に排泄され、比較的純粋に近い形で捕捉され得るとの考えから、尿エキスを抽出し、これを酵素活性上の変化から確認している。これらの点を綜括すれば私の癌尿 MC は癌血清 MC 部分として体内を循環したものをその一部に含み、その中には癌毒素関連物質を担いつつ尿中に排泄されたものと推論も可能といえよう。

4. 人癌血清 MC について

これまでの実験経過によつて一応反応 Pattern の変化を中心に分けた数種病的人尿 MC の特異性を認めると共に、これと血清 MC 間の関係についても一応の関連があり、しかもそれらは病変局所そのものを産生母地として血中より尿中に移行するものであろう、との推論を行なつてきた。

今回は可能な限り血清 MC を抽出して尿 MC 同様に家兎と免疫し得た抗血清を用いて種々尿 MC との間に沈降反応を試み、それらの特異性につき追求したので一括報告する。

実験方法

1) 対象：癌（主として胃癌）患者 6 例の剖検例及び対照として反応陰性の高血圧患者瀉血血液を用いた。

2) 血清 MC 抽出方法：前項に既述した方法によつた。

3) 免疫方法：2% 血清 MC 10 cc を等量の水酸化アルミニウムと混和し、これに食塩を加え等張とし、成熟家兎大腿筋肉内に 2 日間隔、5~6 回にわたり注射する。

第 10 表 抗人癌血清 MC 家兎血清についての成績

(1) (吸収前)		(2) (吸収後)	
抗 原	抗 血 清	抗 血 清	抗人癌血清 MC 家兎血清
	抗人癌血清 MC 家兎血清	抗 原	吸 収 抗 原
人癌血清 MC	10,000×32	人癌血清 MC	10,000×8
人 血 清	10,000×16	人 血 清	0

4) 沈降素価、沈降素量の測定は型の如く行ない、吸収試験もこれで同様 Dean & Webb の最適比を考慮して行なつた。

実験成績

I. 健康人血清吸収前後の抗人癌血清 MC について：上述の方法で作製した抗人癌血清 MC 家兎血清は癌血清 MC のみならず健康人血清とも反応するので、吸収試験を行い人血清とは最早や反応しない抗人癌血清 MC 家兎血清について実験を行なつた。

即ち吸収前は主反応として人癌血清 MC そのものとの間には 10,000×32 と高い抗体価を示すが、同時に健康人血清とも 10,000×16 とはたらく。しかし上述の吸収を行なつた後は人癌血清 MC との間にのみ 10,000×8 となお割合著明な反応を示した。

この場合吸収に当つては最適比を求めて、500×AB 型健康人血清で呼吸試験を試みたがなお反応するので、更に 200×, 100×, 10× と高濃度のものを用い、遂に 5×AB 型人血清を用いることによつて始めて健康人血清に作用しない本抗血清を得ることが出来た。

II. 人血清吸収抗人癌血清 MC 家兎血清と各種尿 MC についての成績：さらに本抗血清と血清 MC 及び種々尿 MC 間の沈降反応を行なうに、5×AB 型人血清吸収後今回は第 11 表の如く主反応たる癌血清 MC とは 10,000×8 と反応し、副反応たる正常人血清 MC ともなお 2,000×4 と反応する。しかし両者間の差異についてはこれまでの回を重ねた実験結果からも十分に推測に難くない。また試みに尿 MC 群との間の関係をみると癌尿及びネフローゼ尿 MC のみがそれぞれ 50×2, 1,000×4 と反応を起すが、その他については全くはたらかない。このネフローゼ尿 MC については既述した如く、蛋白尿としてのアルブミンの共存が MC 抽出に関与する点が最も大きく支配するものとする。何れにもあれ癌尿 MC は炎症尿 MC 及び白血病尿 MC との間に明らかな差異があるものと考えられ、肝硬変症尿 MC 並びに正常人尿 MC はこれまで同様全くはたらかない。即ち従前の成績と全く軌を一にした結果といえよう。

第11表 人血清吸収人癌血清 MC
抗血清の成績

抗 血 清	抗人癌血清 MC 家 兎 血 清 吸 収 抗 原
抗 原	5×AB 型人血清
人 癌 血 清 MC	10,000×8
正 常 人 血 清 MC	2,000×4
癌 尿 MC	50×2
白 血 病 尿 MC	0
肝 硬 変 症 尿 MC	0
ネフローゼ尿 MC	1,000×4
炎 症 尿 MC	0
正 常 尿 MC	0
人 血 清	0

第12表 再 吸 収 成 績

抗 血 清	5×AB 型人血清吸収 人癌血清 MC 家兎血清 吸 収 抗 原
抗 原	200×正常人血清 MC
人 癌 血 清 MC	100×4
正 常 人 血 清 MC	0
癌 尿 MC	0
白 血 病 尿 MC	0
肝 硬 変 症 尿 MC	0
ネフローゼ尿 MC	0
炎 症 尿 MC	0
正 常 人 尿 MC	0
人 血 清	0

III. 再吸収成績：最後に本抗血清を正常人血清 MC そのもので再吸収を行い、その場合の反応を以てこれまでの実験の結びとすべく試みた。即ち、前記 5×AB 型人血清吸収人癌血清 MC 抗血清をさらに 200× 正常人血清 MC で再吸収をはかった。

その場合両者間の差異を検した成績は第 12 表の如くである。即ち主反応たる人癌血清 MC のみが微々たる価ではあるがなお 100×4 と反応するが、正常人血清とは全く反応せず、さらに試みに重畳した各種尿 MC とは勿論反応しなかった。

小括並びに考按

以上により人尿 MC 分層を用いて家兎を免疫した場合と同様人血清 MC 部分についても沈降素の産生を確認し得、同時にまた正常人血清 MC を用いて再吸収を行なった実験において、癌血清 MC そのものについても特異性を確認し得た。

文献上 Mehl⁽⁴⁰⁾ 等は血清ムコ蛋白の電気泳動的調査の範囲内では生理的のものとは病的増多部分との間に差異を認めないとし、Boyland⁽⁴¹⁾ はポーラログラフ的また電気泳動的成績間の相関性を統計的に吟味してある程度の相違を推論している。一方 Kabat⁽⁴²⁾, Rimington⁽⁴³⁾ 等は血清 MC についても免疫血清学的な研究を行なっているが、癌にさいして増加または新生するものの特異性に論及したものをみない。

私のこれまでの実験は教室における病的癌反応の主要因子としての血清 MC または MP の特異性追求にあり、収量の都合等の点からこれを尿 MC について先ず実験を始め、これと関連して一応血清 MC についても癌血清 MC のみに

ついでの実験ではあるが、大体同様の成果を得ることが出来た。

5. 全篇の総括並びに結論

総 括

Polarography 濾液反応による癌診断法の研究に関連して、その反応因子の特異性を追求すべく本実験を試みた結果、以上の各項において述べて来た如く一応の完結をみたので、これらの成績を総括して考按を加えたい。

1) 尿 Mucoid を上野氏法に従つて抽出し、水酸化アルミニウム吸着により家兎を免疫し、型の如く吸収試験を行い、人血清とは反応しない抗血清を得ることが出来た。また癌及び炎症尿 MC については MC 部分に対し沈降素の産生を確認し、且つ人癌尿 MC、炎症尿 MC 間に差異を認め得た。

本研究の意図からすれば血清 MP、MC の単離が必要、主目的であるが屢次述べた如くその収量は極めて少なく実験至難のために、先ず尿 MC の抽出による実験から開始した。

尿 MC の免疫血清学的研究としては第 1 及び第 2 項に述べた如く上野⁽⁴⁴⁾、奥山⁽⁴⁵⁾ によつて報告され、さきに東との共同実験によつて私もそれぞれ特異的沈降素の産生を認めて発表し、今回はさらにこれを前報の正常尿 MC による吸収成績のみならず、各試料についてそれぞれ癌及び炎症尿 MC の吸収実験まで歩を進めて再確認することが出来た。

2) 同一人、同一疾患(湿性肋膜炎)時に非反応陽性時と陰性化してからの尿 MC をそれぞれ別個に抽出し、非反応の推移と尿 MC の特異性を検し、同様に MC 部分に対する

波降素の産生を再確認するとともに、ポ反応陽性時尿 MC 間に差異のあることを知った。即ち癌、炎症等の疾患別、個体別の差異にとどまらず、同一人でもその疾病状態と平常復帰の状態を血清ポ反応の推移から時期的に区分し、同時期における尿 MC を調査しても差異が認められる。このことは疾患の進行期であればあるほど抗体産生態の上からも強い抗原性が認められ、同一収量についても比較的窒素含量が多くみられた若山⁴⁷⁾の実験成績と一脈通ずるもので、あるいは病的に新生されたポ反応活性体の血中より尿中に移行する場合とも考えた。何れにもあれポ活性物質の多く含まれる疾病状態では健康例との間に排出 MC の相違があるとともに、疾病状態のそれぞれの間にも違いが認められ、さらにこれは同一個体でもポ活性物質の病的増加時と正常範囲内にある場合とで差異が認められるということである。

要するに正常尿 MC は病的尿 MC と組成上の相違があり、病的尿 MC についても病態に応じて多少相違するということである。

3) ポ反応上特異な形式を示す肝硬変症並びにネフローゼ尿 MC の特異性を検し、ある程度その MC の特異性が認められた。

今回はポ活性のむしろ低下を来す疾病状態を対象とした実験であるが、この場合にもある程度の差異をみとめることが出来た。即ち疾病状態に相応した MC 分層のちがいがポ反応のむしろ活性低下時、血清内 MP, MC 体の減少時にも認められるということである。この場合血清蛋白の減少する肝硬変症では尿 MC 量としても排出が少ない。これに反して、ネフローゼでは蛋白尿の排出に伴なう影響から MC 分層の単離にさいしてアルブミン等より由来するものの混入もあるものと思われ、割合に収量が多いと同時に免疫時に家免の衰弱は極めて顕著であり、更に得た抗血清は人血清との間にもかなり強くはたらく結果を示した。

4) 癌尿 MC 抗血清を使用し、肝硬変症尿 MC, ネフローゼ尿 MC と癌尿 MC 間の差異を検討し癌尿 MC には僅かながら差異の存在することを認め得た。抗癌尿 MC 家兎血清をそれぞれ人血清で吸収し、さらにそれぞれの尿 MC で吸収して各種の病的尿 MC を重ねたところ、肝硬変尿 MC によつてはなお充分に吸収が行なわれずかなりに残る部分が認められた(第 8 表(1))が、ネフローゼ尿 MC によつてはすべての尿 MC が反応を示さず、主反応たる癌尿 MC すらはたらかなくなり、癌血清 MC のみが僅かに作用した。

この点は前述した血清由来の蛋白尿よりの単離過程の諸条件が影響するものとの考えを裏書きしたといえようし、またさらに癌尿 MC の特異性に関する限りはこれを妨げるものでなくむしろ血清由来の癌 MC の尿中排出を思わせ

る。

5) 癌尿、白血病尿、炎症尿、肝硬変症尿、ネフローゼ尿及び正常人尿 MC 各抗血清に対して、上野、奥山氏法に従つて抽出した癌血清 MC との沈降反応の結果、各種抗血清に対し比較的高度に人癌血清 MC が反応する。またその抗体価はそれぞれの血清ポ反応の程度との間に平行関係を示した。

前項で癌血清 MC の尿中移行が次第に明らかとなつたのでこれを抗原として、各種尿 MC 抗血清との間に沈降反応を試みると癌尿 MC 抗血清と最も強く仿らすが、同時に各抗血清間に広く僅かながら沈降反応が営まれる。またこの場合ネフローゼ及び白血病尿抗血清が肝硬変及び正常人尿血清よりも強く仿らき、如何にも血清ポ反応の活性度と平行するかの如き印象をうける。即ちこのことは疾病それぞれの特異性を物語ると同時に明らかに尿 MC 内に血清 MC と共通構造部分の移行があることを物語り、その血清内 MC の特異性また尿中移行の多寡がそのままこの結果を示したものと推測されるのである。つまり尿 MC の特異性追求によつて血清ポ反応活性体の特異性がある程度実証可能であろうという見解が大体裏づけられつつあるともみられよう。

6) 人癌血清 MC を用いて抗血清を作製し、癌血清 MC と正常人血清 MC 間の差異を調査した。その結果尿 MC の場合と同様に血清の MC 部分に対しても沈降素の産生を認めるとともに、癌と正常血清 MC 間に差異を認め得た。また念のために種々尿 MC を抗原として重畳するにネフローゼ及び癌尿 MC のみが反応を示し、さらにこれを正常血清 MC で吸収し同様の調査を行なうともはや人癌血清 MC のみにはたらく、他のすべての MC にははたらかない。

癌死亡例の剖検時に採血 pool した血清 MC を用いて家兎を免疫するに、尿 MC の場合よりも遙かに鮮明な沈降反応を営む抗血清を得ることが出来た。これは尿成分として含まれる MC と血清内のそれが同一構造部分を含むとしても、なお化学的、生物学的に相違する部分を多く含有することによるものと考える。

炎症血清 MC は到底所要量まで試料を採取出来得ぬため辛うじて癌血清 MC による免疫のみに止まり、交叉試験を行うことは出来なかつた。しかし正常血清 MC と癌との間についての抗体価をみると明らかに差異がみられ、少なくとも癌血清 MC は病的異常所産と考えられた。この点は Mehl⁴⁷⁾ 等が泳動所見上また構成アミノ酸組成等の上で差異を認めないとする点と見解を異にするものである。教室の佐々木⁴⁸⁾ は家鶏肉腫を用いて肉腫局所で MP の産生を認め、若山⁴⁹⁾ は尿 MC で生物活性体としての相違を報告し、何れも私の血清学的成績に一致をみている。

従つて私のこれまでの実験経過において尿 MC, 血清 MC 何れについても正常並びに病的間の差異, また特に癌及び炎症間の変異を推定する上に齟齬する成績を認めず, 何れもが特異的な反応態度に終始したことは, この段階においてなお交叉試験を欠くとしても病的血清 MC 間にも差異があることを推測させるに充分といえよう。

結 論

種々の病的状態について主として人尿, 一部血清より Mucoid 分劃を抽出し, 家兎を免疫 (アルミナクリーム吸着法) して得た抗血清を用いて沈降反応を試み次ぎの結果を得た。

1) 各種病的人尿並びに血清 MC 部分に沈降素の産生を確認した。

2) 正常及び病的人尿 MC は沈降反応上それぞれ幾分の差異を示し一応血清学的に病態に応じた特異性をうかがわしめる。

※ 3) 癌並びに正常血清 MC の免疫血清学的研究の結果もこれと軌を一にする。

4) 血清 MC と尿 MC 間には血清学的に共通構造部分がある。

5) 血清ボーラグラフ濾液反応の程度と本沈降反応の抗体価との間にはある程度の平行性がうかがわれた。

6) 以上を綜括し血清反応因子としての MP 乃至 MC は癌と炎症性疾患のさいにある程度差異があるものと考えらる。
(昭和 31. 7. 24 受付)

文 献

- 1) 鎌田：札幌医誌 8, 120 (昭 30).
- 2) 柴田：札幌医誌 4, 253 (昭 28).
- 3) 佐藤 (良)：札幌医誌 4, 359 (昭 28).
- 4) Winzler, R. J. et al. : J. Clin. Invest. 27, 609, 617 (1948).
- 5) Waldschmidt-Leitz, E. : Angew. Chem. 51, 324 (1938).
- 6) 佐藤 (良)：札幌医誌 6, 125 (昭 29).
- 7) Waldschmidt-Leitz, E. : 5) に同じ。
- 8) Boyland, E. et al. : Brit. J. Cancer 5, 235 (1951).
- 9) Winzler, R. J. et al. : 4) に同じ。
- 10) 東・鎌田：札幌医誌 4, 5 (昭 28).
- 11) 鎌田：札幌医誌 1) に同じ。
- 12) 上野：犯罪学雑誌 11, 437 (昭 12).
- 13) 緒方・他：血清学免疫学雑誌 2, 1 (昭 16).
- 14) Dean & Webb : J. Path. Bact. 29, 473 (1926).
- 15) Waldschmidt-Leitz, E. : 5) に同じ。
- 16) Carruthers & Suntzeff : Science 108, 450 (1948).
- 17) Carruthers & Suntzeff : Cancer Res. 9, 210 (1949).
- 18) 佐藤・他：札幌医誌 4, 356-366 (昭 28).
- 19) 佐々木・他：札幌医誌 9, 170-174 (昭 31).
- 20) 鎌田：札幌医誌 1), 10) に同じ。
- 21) Gottschalk, A. : Nature 167, 845 (1951).
- 22) Tamm, I. et al. : J. Exp. Med. 95, 71 (1952).
- 23) Schattenfroh, A. : Arch. Hyg. 44, 399 (1902).
- 24) Doerr, R. & Pick, R. : Z. Immunitaetsf. 21, 463 (1914).
- 25) Pribram, H. : Wien. Klin. Wschr. 24, 1001 (1911).
- 26) 上野：12) に同じ。
- 27) 芳賀：東北医誌 25, 377 (昭 14).
- 28) 奥山：北海道医誌 28, 385 (昭 28).
- 29) 若山：札幌医誌 7, 366 (昭 30).
- 30) 数藤：北海道医誌 29, 54 (昭 29).
- 31) 佐々木：第 42 回日本消化器病学会 (昭 31).
- 32) Leyden : Dtsch. med. Wschr. 27, 284 (1901).
- 33) Neuberg, C. : Berl. klin. Wschr. 24, 118 (1905).
- 34) 小倉：日婦会誌 22, 666 (1922).
- 35) 山本：日内会誌 42, 447 (1953).
- 36) 成田：日内会誌 42, 447 (1953).
- 37) 古沢：東京医学雑誌 50, 115 (1936).
- 38) 中原・福岡：癌, 42, 1 (1949).
- 39) 中川：日内会誌 40, 312 (1951).
- 40) Mehl, J. W. et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 72, 106 (1949).
- 41) Boyland, E. et al. : Brit. J. Cancer 5, 235 (1951).
- 42) Kabat, E. A. : J. Immunol. 47, 513 (1943).
- 43) Rimington, C. : Biochem. J. 34, 931, 941 (1940).
- 44) 上野：12) に同じ。
- 45) 奥山：28) に同じ。
- 46) 若山：29) に同じ。
- 47) Mehl, J. W. et al. : 40) に同じ。
- 48) 佐々木：31) に同じ。
- 49) 若山：29) に同じ。